

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

不整脈治療剤

# シベノール<sup>®</sup>静注70mg

Cibenol<sup>®</sup> Intravenous Injection 70mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管（5mL）中に日局 シベンゾリンコハク酸塩 70mg 含有
一般名	和名：シベンゾリンコハク酸塩（JAN） 洋名：Cibenzoline Succinate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1993年9月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社 販 売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL:0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaeiyo.co.jp/">https://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
3. 注射剤の調製法 ..... 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
6. 溶解後の安定性 ..... 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 6
8. 生物学的試験法 ..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 6
11. 力価 ..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 6
14. その他 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績 ..... 7

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 11
2. 薬理作用 ..... 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 13
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 14
3. 吸収 ..... 14
4. 分布 ..... 14
5. 代謝 ..... 16
6. 排泄 ..... 17
7. トランスポーターに関する情報 ..... 17
8. 透析等による除去率 ..... 17

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 ..... 18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 19
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 22
7. 相互作用 ..... 24
8. 副作用 ..... 25
9. 高齢者への投与 ..... 30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 30
11. 小児等への投与 ..... 30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 30
13. 過量投与 ..... 31
14. 適用上の注意 ..... 31
15. その他の注意 ..... 31
16. その他 ..... 31

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 32
2. 毒性試験 ..... 32

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 34
2. 有効期間又は使用期限 ..... 34
3. 貯法・保存条件 ..... 34
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 34
5. 承認条件等 ..... 34
6. 包装 ..... 34
7. 容器の材質 ..... 34
8. 同一成分・同効薬 ..... 34
9. 国際誕生年月日 ..... 34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 34
11. 薬価基準収載年月日 ..... 34
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の  
年月日及びその内容 ..... 35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
..... 35
14. 再審査期間 ..... 35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 35
16. 各種コード ..... 35
17. 保険給付上の注意 ..... 35

## X I. 文献

1. 引用文献 ..... 36
2. その他の参考文献 ..... 37

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 38
2. 海外における臨床支援情報 ..... 38

## X III. 備考

- その他の関連資料 ..... 39

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

シベノールは 1971 年にフランスの UPSA 社で開発された不整脈治療剤で、Vaughan Williams らの分類でクラス I 群に属し、Na チャネルの抑制を主作用とする薬剤である。

本邦では 1982 年から開発に着手し、各種不整脈に対する臨床試験の結果、「頻脈性不整脈（心室性）」を効能・効果として、シベノール錠が 1990 年 9 月に承認を得て発売に至った。その後、1990 年 10 月より上室性不整脈に対するジソピラミドとの二重盲検試験を実施し、1994 年 9 月、効能・効果を「頻脈性不整脈」として承認を得た。

一方、心室性頻拍など緊急治療を要する重篤な心室性不整脈、あるいは発作性上室性頻拍、発作性心房細・粗動などの上室性不整脈の治療においては、発作停止を目的として抗不整脈剤を使用する場合には、その緊急性から静脈内投与が必要であり、シベノールについても経口剤と同時期に注射剤の開発に着手した。その結果、いずれの不整脈にも臨床的有用性が確認され、1993 年 7 月、「頻脈性不整脈」を効能・効果としてシベノール注射液が承認され、発売に至った。

シベノール錠については、1991 年 1 月より使用成績調査を、1994 年 6 月より高齢の心室性不整脈患者を対象とした特別調査を実施し、その結果「効能・効果」、「用法・用量」ともに現行どおりの内容で承認すると再審査結果が 1998 年 3 月に通知された。また、シベノール注射液については、1993 年 9 月から使用成績調査を実施し、その結果「効能・効果」、「用法・用量」ともに現行どおりの内容で承認すると再審査結果が 2002 年 3 月に通知された。

その後、医療事故防止のため有効成分の含有量及び投与経路を示した「シベノール静注 70mg」に販売名を変更し、2009 年 6 月に承認された。

2016 年 4 月 1 日にアステラス製薬株式会社からトーアエイヨー株式会社に製造販売承認が承継された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 上室性並びに心室性不整脈の両疾患に有用である。(7 ページ参照)
- (2) 臨床試験において、心室性期外収縮、発作性上室性頻拍及び発作性心房細・粗動に対して有用性が認められた。(7～9 ページ参照)
- (3) 短時間投与(2～5 分間)が可能であり、緊急を要する不整脈治療に有用である。(7 ページ参照)
- (4) 頻脈性不整脈に対して有効性が確認された後、経口投与に切り換えることができる。(22 ページ参照)
- (5) 重大な副作用として催不整脈作用、ショック、アナフィラキシー、心不全、循環不全による肝障害、肝機能障害、黄疸が報告されている。(24 ページ参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 シベノール®静注 70mg

(2) 洋名 Cibenol® Intravenous Injection 70mg

(3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

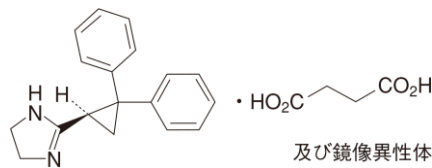
(1) 和名 (命名法) シベンゾリンコハク酸塩 (JAN) (コハク酸シベンゾリン: JAN 旧名称)

(2) 洋名 (命名法) Cibenzoline Succinate (JAN)

Cibenzoline (r-INN)

(3) ステム 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量: 380.44

5. 化学名 (命名法)

2-[(1*RS*)-2,2-Diphenylcyclopropan-1-yl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole monosuccinate

6. 慣用名、別名、略号、  
記号番号

治験番号: FK253A

7. CAS 登録番号

100678-32-8 (Cibenzoline Succinate)

53267-01-9 (Cibenzoline)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

本品はメタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、水又はエタノール（99.5）にやや溶けにくい。

溶媒	シベンゾリンコハク酸塩 1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性の表現
メタノール	7.8	溶けやすい
酢酸（100）	1.8	溶けやすい
水	41	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	75	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

相対湿度 93% 以下において吸湿性を示さなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：163～167℃

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}$ ：約 4.2（コハク酸部位の-COOH）

$pK_{a2}$ ：約 5.5（コハク酸部位の-COOH）

$pK_{a3}$ ：約 10.6（イミダズリン環）

##### (6) 分配係数

$1.26 \times 10^{-1}$  (1-オクタノール/水系)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：本品は分子中に不斉炭素原子を 1 個有するが光学的には不活性なラセミ体であるため旋光性を認めない。本品のメタノール溶液（1→10）は旋光性を示さない。

pH：本品 0.20g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である。



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期及び苛酷試験の試験項目：

性状、pH、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量、薄層クロマトグラフィ

(ただし、乾燥減量試験は室温 30℃ 82%RH 及び室温散光下の保存条件で実施)

強制劣化(固体状態)の試験項目：性状、定量、類縁物質

強制劣化(溶液状態)の試験項目：性状、pH、色調及び濁度、定量、類縁物質

保存条件		保存期間	保存形態	結果		
長期	室温	60 箇月	ガラス瓶 密栓	ほとんど変化なし		
苛	40℃	6 箇月		ほとんど変化なし		
酷	湿度 30℃ 82%RH	3 箇月	シャーレ 開放	ほとんど変化なし		
	光 室内散光 (約 500 ルクス)	3 箇月		ほとんど変化なし		
強 制 劣 化	固体 状態	熱(100℃)	30 日	バイアル瓶 密封	分解物の僅かな増加 を認める以外ほとん ど変化なし。	
		光 (約 30000 ルクス)	30 日	シャーレ	変化なし	
	溶 液 状 態	酸性 (pH1)	熱 (90℃)	7 日	アンプル 密封	分解物の僅かな増加 を認める以外ほとん ど変化なし。
			光 (約 30000 ルクス)	7 日		ほとんど変化なし
	中性 (pH6)	熱 (60℃)	7 日	分解物の僅かな増加 を認める以外ほとん ど変化なし。		
		光 (約 30000 ルクス)	7 日	微量の分解物を認め る以外ほとんど変化 なし。		
	塩基性 (pH9)	熱 (40℃)	3 日	経時的に定量値が低 下し、分解物の増加 を認める以外ほとん ど変化なし。		
		光 (約 30000 ルクス)	5 日	経時的に定量値が低 下し、分解物の増加 を認める以外ほとん ど変化なし。		

#### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「シベンゾリンコハク酸塩」の確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「シベンゾリンコハク酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

無色澄明の液をガラスアンプルに充てんし、密封した注射液である。  
1 管（5mL）中に日本薬局方シベンズリンコハク酸塩 70mg を含有する。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、 浸透圧比、粘度、比重、 安定な pH 域等

pH：5.0～6.0  
浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な 気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の 含量

1 管（5mL）中に日本薬局方シベンズリンコハク酸塩 70mg を含有する。

#### (2) 添加物

等張化剤、pH 調節剤

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に 対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、色調・濁度、pH、類縁物質、含量

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
10mL*	長期 (室温)	60 箇月	無色ガラス アンプル (暗所)	ほとんど変化なし
	熱 (50°C)	3 箇月		類縁物質の僅かな増加を認める以外ほとんど変化なし。
	光 (500ルクス室温)	3 箇月	無色ガラス アンプル	ほとんど変化なし
5mL	長期 (25°C)	60 箇月	無色ガラス アンプル (暗所)	ほとんど変化なし
5mL 及び 10mL*	相 対 比 較	40°C		3 箇月

\* 5mL 製剤のみ販売

##### 6. 溶解後の安定性

該当しない

##### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

配合変化試験結果→「XⅢ. 備考」参照

##### 8. 生物学的試験法

該当しない

##### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長 220～224nm）

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

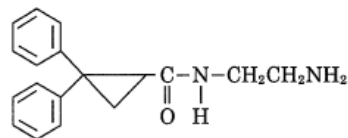
液体クロマトグラフィー（内標準法）

##### 11. 力価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

熱による主分解物：類縁物質Ⅲ



##### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

##### 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

頻脈性不整脈

### 2. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (シベンゾリンコハク酸塩として 1.4mg/kg) を必要に応じて生理食塩液又はブドウ糖液にて希釈し、血圧及び心電図監視下 2～5 分間かけて静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

1)心室性期外収縮、発作性上室性頻拍及び発作性心房細・粗動を対象とした多施設二重盲検群間比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。<sup>1~3)</sup>

2)二重盲検比較試験を含む臨床試験成績は次のとおりであった。

投与対象	有効例数／効果判定例数	有効率 (%)
心室性期外収縮	124／159	78.0
発作性上室性頻拍	53／64	82.8
発作性心房細・粗動	38／87	43.7
合計	215／310	69.4

#### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子 6 例を対象にシベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg を 3 分間かけて単回静脈内注射した結果、忍容性も含めて臨床上問題となる所見はみられなかった。<sup>4)</sup>

[中島光好,他：薬理と治療,16(8),p.3297-3309(1988)]

#### (4) 探索的試験

心室性期外収縮患者 16 例、上室性期外収縮患者 7 例、発作性上室性頻拍患者 2 例、発作性心房細動、持続性心房細動及び持続性心房粗動患者各 1 例の計 28 例を対象として、シベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg を 2 分、3 分、5～8 分で静注し有効性と安全性を検討した。その結果、心室性期外収縮あるいは上室性期外収縮においては 19/23 例 (82.6%) で中等度以上の改善を認め、発作性上室性頻拍、発作性心房細動、持続性心房細動及び持続性心房粗動では 4/5 例で頻脈発作が消失した。また、明らかに本剤に起因すると考えられる異常変動あるいは臨床上意味のある異常変動は認められなかった。<sup>5)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量はシベンゾリンコハク酸塩として、1 回 1.4mg/kg を 2～5 分間かけて静脈内注射である。

[加藤貴雄,他：臨床医薬,6(6),p.1179-1192(1990)]

## V. 治療に関する項目

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

心室性期外収縮患者92例を対象として、シベンゾリンコハク酸塩を0.7mg/kg/2～3分（2～3分かけて静注、以下同じ）、1.4mg/kg/2～3分、1.4mg/kg/5分の3種にわけて群間比較し、至適投与法について検討した。その結果、全般改善度での改善率（「中等度改善」以上の比率）は、1.4mg/kg/2～3分及び同5分ではそれぞれ80.6%（25/31例）、70.6%（24/34例）で、0.7mg/kg/2～3分の61.9%（13/21例）に優った。特に「著明改善率」については0.7mg/kg/2～3分の33.3%（7/21例）に対し、1.4mg/kg/2～3分及び同5分は58.1%（18/31例）、55.9%（19/34例）と明らかに高く、安全性では3群間に差を認めなかった。以上より、心室性期外収縮に対しては1.4mg/kg/2～5分が至適投与法と考えられた。<sup>6)</sup>

[加藤和三,他：臨床医薬,7(10),p.2231-2245(1991)]

発作性上室性頻拍患者30例、発作性心房細・粗動患者47例、並びに合併例1例を対象としてシベンゾリンコハク酸塩1.4mg/kg/2～3分及び同5分の投与法を検討した。その結果、発作性上室性頻拍発作停止効果（全般改善度「著明改善」）は64.5%（20/31例）であり、間歇的停止等（全般改善度「改善」）を含めると80.6%（25/31例）に達した。また、発作性心房細・粗動に対する停止効果は43.8%（21/48例）にみられ、間歇的停止等を含めると50.0%（24/48例）であった。いずれの投与方法でもほぼ同等の有用性が認められ、発作性上室性頻拍及び発作性心房細・粗動に対しても有効であった。<sup>7)</sup>

[加藤貴雄,他：臨床医薬,7(10),p.2247-2258(1991)]

#### 2) 比較試験

シベンゾリンコハク酸塩（1.4mg/kg/5分）群70例とジソピラミドリン酸塩（1.5mg/kg/5分）群71例の二重盲検群間比較試験により心室性期外収縮に対する臨床的有用性を検討した。その結果、期外収縮改善度、自覚症状改善度、全般改善度の「著明改善」率はシベンゾリンコハク酸塩群でそれぞれ69%（48/70例）、68%（17/25例）、69%（48/70例）、ジソピラミドリン酸塩群でそれぞれ59%（42/71例）、70%（21/30例）、59%（42/71例）であり、「中等度改善」以上はシベンゾリンコハク酸塩群でそれぞれ80%（56/70例）、76%（19/25例）、80%（56/70例）、ジソピラミドリン酸塩群でそれぞれ76%（54/71例）、83%（25/30例）、76%（54/71例）であり、両群間に有意差はなかった。概括安全度、有用度においても両群間に有意差はなかった。また、投与終了直後に90%以上の期外収縮抑制効果を示した症例（シベンゾリンコハク酸塩群：43/70例、ジソピラミドリン酸塩群：38/71例）での効果持続時間はシベンゾリンコハク酸塩群が有意に長かった。<sup>1)</sup>

[加藤和三,他：臨床評価,19(4),p.439-459(1991)]

## V. 治療に関する項目

シベンゾリンコハク酸塩 (1.4mg/kg/2～5 分) 群 33 例とプラセボ (2～5 分) 群 36 例 (うち有用度解析対象は 32 例) の二重盲検群間比較試験により発作性上室性頻拍に対する臨床的有用性を検討した。その結果、全般改善度において「改善」以上と判定された症例の割合は、シベンゾリンコハク酸塩群で 85% (28/33 例)、プラセボ群で 19% (6/32 例) であり、シベンゾリンコハク酸塩群が有意に優った。概括安全度において両群間に有意差はなく、有用度においてもシベンゾリンコハク酸塩群が有意に優った。<sup>2)</sup>

[加藤和三,他:臨床評価,19(4),p.461-476(1991)]

シベンゾリンコハク酸塩 (1.4mg/kg/2～5 分) 群 46 例 (うち有用度解析対象は 38 例) とプラセボ (2～5 分) 群 50 例 (うち有用度解析対象は 47 例) の二重盲検群間比較試験により発作性心房細・粗動に対する臨床効果と安全性を検討した。その結果、全般改善度において「著明改善」と判定された症例の割合は、シベンゾリンコハク酸塩群で 32% (12/38 例)、プラセボ群で 2% (1/47 例)、「改善」と判定された症例はシベンゾリンコハク酸塩群が 2 例でプラセボ群にはなく、シベンゾリンコハク酸塩群が有意に優った。自覚症状改善度においては、「消失」又は「軽減」と判定された症例の割合は、シベンゾリンコハク酸塩群で 61% (19/31 例)、プラセボ群で 12% (4/34 例) でシベンゾリンコハク酸塩群が有意に優った。概括安全度では、シベンゾリンコハク酸塩群で 13% (6/46 例)、プラセボ群で 2% (1/50 例) が「副作用あり」とされ、シベンゾリンコハク酸塩群はプラセボ群に有意に劣った。有用度判定で「極めて有用」あるいは「有用」とされた例はシベンゾリンコハク酸塩群 32% (12/38 例)、プラセボ群 2% (1/47 例) で、シベンゾリンコハク酸塩群が有意に優った。<sup>3)</sup>

[加藤和三,他:臨床評価,19(4),p.477-490(1991)]

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

##### ①使用成績調査

178 施設から 1,442 例を収集した。有効性については 1,338 例を、安全性については 1,345 例を対象に解析を行い、以下の成績を得た。

使用理由別有効率は、心室性不整脈 81.2%（56/62 例）、上室性不整脈 63.2%（784/1,240 例）であった。副作用発現症例率は 3.42%（46/1,345 例）であり、主な副作用は心室性頻拍 7 件（0.52%）、血圧低下 6 件（0.45%）、QRS 延長、QT 延長及び ALT（GPT）上昇各 4 件（0.30%）であった。

また、特別な背景を有する患者として、小児 1 例、高齢者 694 例、妊産婦 1 例、投与前腎機能異常患者 140 例、投与前肝機能異常患者 210 例を収集した。小児 1 例においては、副作用は認められず、全般改善度は著明改善と判定された。妊産婦 1 例においては、母子共に異常は認められず、全般改善度は改善と判定された。高齢者と非高齢者、投与前腎機能あるいは肝機能異常患者と投与前腎あるいは肝機能正常群とで副作用発現症例率及び無効率をそれぞれ比較したが、いずれも有意差は認められなかった。

##### ②特別調査

実施していない

##### ③市販後臨床試験

実施していない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

Vaughan Williams らの分類のクラス I a 群に属する化合物

キニジン硫酸塩水和物、ジソピラミドリン酸塩、プロカインアミド塩酸塩、ピルメノール塩酸塩水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：心筋

作用機序：主として心筋活動電位の最大脱分極速度に対する抑制作用により抗不整脈効果を発揮する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 不整脈モデルに対する作用

##### ① 電気刺激による不整脈<sup>8, 9)</sup>

麻酔ネコにおいて、心室細動を生ずる電気刺激閾値を増加させる。また、冠動脈結紮により心筋梗塞を作成したイヌにおいても、電気刺激による心室細動を抑制する。

##### ② 薬物投与による不整脈<sup>8, 10)</sup>

麻酔ラットないし麻酔イヌにおいて、アコニチン、ウワバイン及びアドレナリンにより惹起された心室性不整脈を抑制する。

##### ③ 冠動脈結紮による不整脈<sup>8, 10)</sup>

イヌにおいて、冠動脈二段階結紮により惹起される心室性不整脈を抑制し、その効果はジソピラミドに比べ強く、持続的である。

#### 2) 電気生理学的作用<sup>8, 11)~13)</sup>

ウサギ、イヌ、モルモット及びカエルの各種摘出心筋標本で、Vaughan Williams らの分類でのクラス I 型（心筋活動電位の最大脱分極速度の抑制）の作用を示し、この抑制開始速度のキネティクスは中程度である。なお、活動電位の持続時間の延長及び高濃度において内向き  $Ca^{2+}$  電流の抑制作用を示す。また、低酸素によって惹起される心房活動電位の持続時間の短縮を抑制する。

#### 3) 心筋代謝に対する作用<sup>14)</sup>

麻酔イヌにおいて、心筋虚血による心筋 ATP 含量の低下、乳酸含量の増加及び心筋アシドーシスに対して改善作用を示す。

#### 4) 心行動態に対する作用

① 抗不整脈作用発現量では血行動態に対して特に障害となる影響を及ぼさない。すなわち麻酔イヌあるいは冠動脈狭窄イヌにおいて心筋収縮力、心拍出量及び左心室仕事量に対する抑制作用はジソピラミドよりも弱く、また、左心室内圧  $\max dp/dt$  に対して影響を及ぼさない。<sup>15)</sup>



## VI. 薬効薬理に関する項目

---

(3)作用発現時間・持続時間

②不整脈患者において、本剤 1.4mg/kg を静脈内投与した場合、軽度の心拍数抑制、心係数抑制並びに末梢血管抵抗の上昇がみられるが、他の心行動態パラメータに変化は認められない。<sup>16)</sup>

### 5)腎動脈及び冠動脈血流量に対する作用

麻酔イヌにおいて、腎動脈及び冠動脈血流量に対して特に明らかな影響を及ぼさない。<sup>17, 18)</sup>

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

有効血中濃度<sup>19)</sup> 250～350ng/mL (参考)

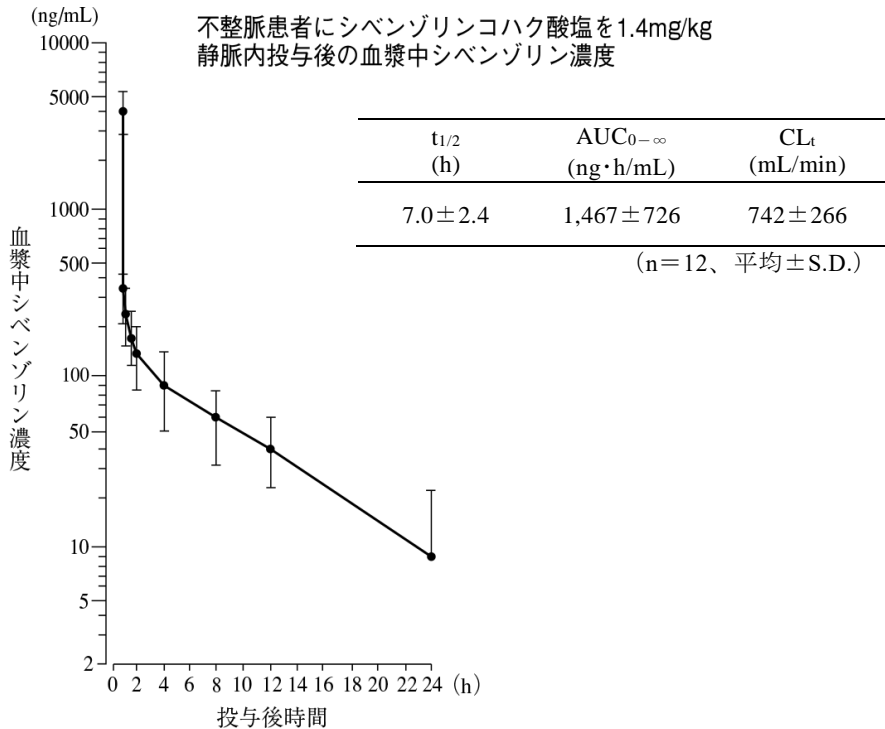
(2) 最高血中濃度到達時間

投与直後

(3) 臨床試験で確認された  
血中濃度

1) 不整脈患者にシベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg を静脈内投与した場合、血漿中濃度は見掛け上 3 相性で消失し、最終相の消失半減期は 7.0 時間であった。<sup>20)</sup>

基礎疾患として急性心筋梗塞を有する不整脈患者と有さない不整脈患者に、シベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg を静脈内投与し、その体内動態を比較したところ、血漿中濃度は両群ともほぼ同様の推移を示し、急性心筋梗塞の有無に影響されない。<sup>16)</sup>



2) 高齢患者では、若年患者に比べてシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は延長し、AUC は増大し、全身クリアランスは減少した。<sup>21)</sup>

3) 腎障害患者では、健康成人に比べ血漿クリアランスは低下し、半減期は延長した。血漿クリアランスの低下は、腎及び非腎クリアランスの両方の低下によるものであった。<sup>22)</sup> (外国人のデータ)

対象	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	血漿クリアランス (mL/min)
健康成人	573	7.3	1,905	707
腎障害患者	673	22.4	6,646	224

## VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	→「VIII-7. 相互作用」の項参照
(6) 母集団（ポピュレーション） 解析により判明した薬物 体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	総クリアランス 742mL/min <sup>20)</sup> (不整脈患者 1.4mg/kg 静脈内投与)
(6) 分布容積	434±78L <sup>23)</sup> (外国人心室期外収縮患者 0.5mg/kg×2回 その後 0.2~0.4mg/kg/h、 22±0.46 時間静脈内投与時の平衡状態での値)
(7) 血漿蛋白結合率	ヒトでの蛋白結合率を平衡透析法により測定した結果では、シベンズリン 0.01~1 μg/mL 添加では 50.5~53.4%、5 又は 10 μg/mL 添加では 46.1~48.2% であった。主としてアルブミンと結合した。なお、 <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> での結 合率に差はなかった。 <sup>24)</sup> (外国人のデータ)
3. 吸収	該当しない
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### <参考>

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$  標識シベンゾリンコハク酸塩 10mg/kg を経口投与し、オートラジオグラフィーで放射能分布を調べたところ、胎児の放射能は胎盤より低く、母体血漿と同程度か又は低かった。<sup>25)</sup>

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### <参考>

哺育中のラットに  $^{14}\text{C}$  標識シベンゾリンコハク酸塩 10mg/kg を経口投与した後の乳汁中濃度は血漿中濃度と同程度かそれより低い濃度であった。また、乳汁からの放射能の消失は速く、血漿中濃度より速やかに減少し、24 時間後には検出限界以下となった。<sup>26)</sup>

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### <参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識シベンゾリンコハク酸塩 1mg/kg を静脈内投与すると、投与 5 分後には脳及び消化管内容物を除く全身に放射能は分布し、腎臓皮質及び副腎皮質に非常に高い放射能が検出された。1 時間後には排泄に関わる組織、すなわち、肝臓、腎臓、消化管内容物及び膀胱に高い放射能が認められた。24 時間後にはほとんどの組織から放射能は消失したが、肝臓、腎臓、消化管内容物に、120 時間後にも肝臓及び腎臓に僅かながら放射能が検出された。<sup>27)</sup>

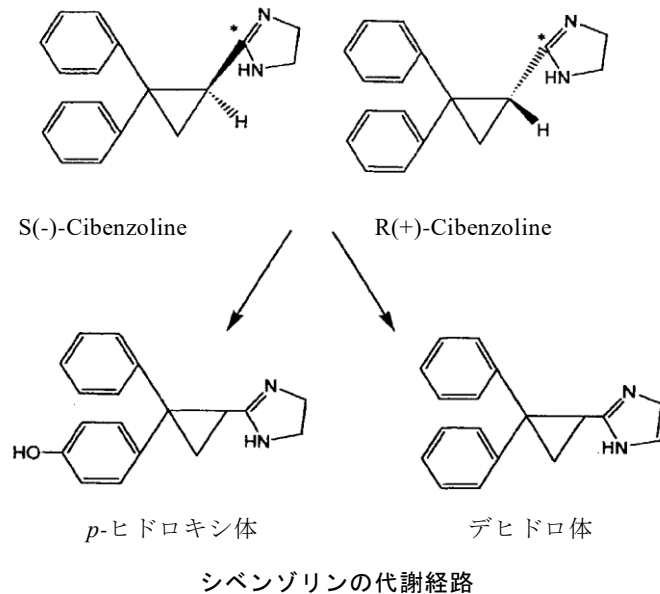
## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：外国において健康成人に  $^{14}\text{C}$  標識シベンゾリンコハク酸塩 153mg を単回経口投与したとき、24 時間までの尿中に投与量の 51.7% の未変化体が排泄された。代謝物としてデヒドロ体と *p*-ヒドロキシ体がそれぞれ 2.8% 及び 3.4%（抱合体を含む）排泄された。<sup>28)</sup>



#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

$^{14}\text{C}$  標識シベンゾリンをヒト肝マイクロゾーム又はヒト CYP 発現系マイクロゾームと反応させ、代謝反応に関与する P450 分子種を検討した結果、*p*-ヒドロキシ体及びデヒドロ体の生成にはそれぞれ CYP2D6 及び CYP3A4（一部 CYP2D6）が主に関与していることが示唆された。<sup>29)</sup>

#### (3) 初回通過効果の有無及び その割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び 比率

該当資料なし

<参考>

麻酔ラットを用い、アコニチン誘発心室性不整脈に対する主代謝物（デヒドロ体）の作用をアコニチンの不整脈誘発量を指標に検討したところ、特に明らかな作用は認められなかった。<sup>30)</sup>

#### (5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

#### (2) 排泄率

#### (3) 排泄速度

健康成人にシベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg を静脈内投与した場合、投与後 48 時間までに未変化体シベンゾリンとして 65.1%が尿中に排泄された。<sup>4)</sup>

外国において健康成人に <sup>14</sup>C 標識シベンゾリンコハク酸塩 153mg を単回経口投与した場合、尿中への放射能排泄率は最初の 24 時間で投与量の 75.4%、6 日間では 85.7%であった。また、糞便中へは 6 日間で投与量の 13.2%が排泄された。<sup>28)</sup>尿中に排泄された化合物の大部分 (投与量の 55.7%) は未変化体であった。

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

血液透析による除去量は投与量の 1%未満<sup>22)</sup> (平均ダイアライザー・クリアランス 30mL/min)

(外国人透析患者 80mg po + 80mg/1hr iv)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

#### 1. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者

[心停止を起こすおそれがある。]

（解説）

抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、高度の房室ブロック、洞房ブロックなどの刺激伝導系に障害のある患者に投与すると、心停止に至るおそれがある。

#### 2. うっ血性心不全のある患者

[心機能抑制作用及び催不整脈作用により、心不全を悪化させるおそれがある。また、循環不全により肝・腎障害があらわれるおそれがある。]

（解説）

抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有している。一般に心筋収縮力が低下しているうっ血性心不全のある患者では、これらの薬剤投与により心不全悪化のおそれがあり、また、これらの薬剤による伝導抑制の結果、催不整脈作用の発現するおそれがある。この結果、心機能低下を契機として末梢循環不全となり、肝機能、腎機能が急激に悪化するおそれがある。

#### 3. 透析中の患者

[急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすい。（本剤は透析ではほとんど除去されない。）]

（解説）

本剤は主として未変化体として腎より排泄されるが、透析によりほとんど除去されない。したがって、透析患者に使用した場合急激に中毒域まで血中濃度が上がり、低血糖、催不整脈作用、心不全等の重篤な副作用があらわれることがあるが、投与量の設定が困難であるため投与しないこととした。

#### 4. 閉塞隅角緑内障の患者

[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

（解説）

本剤は抗コリン作用を有するため、本剤を閉塞隅角緑内障の患者に投与した場合に隅角が短時間に広範囲にわたって完全に閉塞し、急性緑内障発作（急激な眼圧上昇）が生じる可能性がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>5. 尿貯留傾向のある患者 [抗コリン作用により、尿閉を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(解説)</p> <p>本剤は抗コリン作用を有するため、尿貯留傾向のある患者では、排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮が起こり尿閉などの排尿障害を増悪させるおそれがある。</p>
	<p>6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(解説)</p> <p>本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に同一成分を含有する薬剤を再投与した場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。</p>
	<p>7. バルデナフィル塩酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</p> <p>(解説)</p> <p>本剤を含む Vaughan Williams 分類におけるクラス I a 群抗不整脈薬は QT 間隔を延長させることが知られている。<sup>31)</sup> また、バルデナフィル塩酸塩水和物<sup>32)</sup>、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩及びエリグルスタット酒石酸塩では QT 間隔の延長が認められており、これらの薬剤との併用により相加的に作用が増強するおそれがある。</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
	<p>(1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者</p> <p>(解説)</p> <p>抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、予備力の低下しているこれらの疾患患者では心不全の発症を促進する可能性がある。</p>



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者

（解説）

抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、既に心刺激伝導系に障害がある場合はこれらを増悪するおそれがある。

### (3) 著明な洞性徐脈のある患者

（解説）

抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、既に著明な洞性徐脈がある場合は増悪するおそれがある。

### (4) 重篤な肝機能障害のある患者

（解説）

循環不全によると考えられる肝障害が報告されていることから、特に重篤な肝機能障害のある患者では慎重に投与すること。

### (5) 腎機能障害のある患者

[蓄積しやすい傾向があるので、少量を投与するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。]

（解説）

本剤は主として未変化体として腎より排泄されることから、その血漿中濃度は各種腎疾患により影響を受けると考えられる。国内の臨床試験において腎機能の程度別に体内動態を検討した結果、腎機能の低下に伴い、消失半減期が延長し、AUCは増大したため、少量から開始することが望ましい。

### (6) 高齢者

[腎機能が低下していることが多いので、腎機能障害のある患者に準じて投与すること。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）]

（解説）

本剤は主として未変化体として腎より排泄されることから、その血漿中濃度は加齢に伴う腎機能の低下により影響を受けると考えられる。国内の臨床試験において腎機能の程度別に体内動態を検討した結果、腎機能の低下に伴い、消失半減期が延長し、AUCは増大した。高齢者は腎機能が低下していることが多いので、腎機能障害のある患者と同様に少量から開始することが望ましい。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 治療中の糖尿病患者

[低血糖があらわれるおそれがあるので、血糖値に注意すること。]

(解説)

本剤は高濃度においてインスリン分泌刺激作用があることから、血糖降下剤により治療を受けている患者では血糖降下剤の作用を増強する可能性がある。

### (8) 血清カリウム低下のある患者

[催不整脈作用が誘発されやすいので、心電図変化に注意すること。]

(解説)

低カリウム血症の状態では、しばしば心室又は心房期外収縮が頻発したり、その他の不整脈も発現しやすくなるが、抗不整脈剤投与に際しても、催不整脈作用が誘発されやすいので、心電図、脈拍、血圧等を定期的に調べながら慎重に投与する。

### (9) 開放隅角緑内障の患者

[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

(解説)

開放隅角緑内障の患者のうち狭隅角眼の患者については、抗コリン作用を有する本剤を投与した場合に隅角閉塞が起これ、急性緑内障発作（急激な眼圧上昇）が生じる可能性は完全には否定できない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行うこと。特に下記の患者又は場合には、心停止に至ることがあるので、少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者（心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高い。）

2) 高齢者及び腎機能障害のある患者（血中濃度が高くなることがある。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。）

3) 他の抗不整脈薬との併用（有効性、安全性が確立していない。）

（解説）

抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を、また催不整脈作用も有しており、いずれも重大な結果につながるおそれがあることから、前駆症状となるQRS・QTの延長、徐脈等の異常を早期に発見することが重要である。特に、心不全を来すおそれの高い基礎心疾患を有する患者や血中濃度上昇のおそれのある高齢者及び腎機能障害のある患者への投与に際しては、慎重に観察しながら少量から投与する必要がある。

また、他の抗不整脈薬との併用については十分なデータがなく、併用により催不整脈作用発生のおそれが高くなることから、同様に十分な注意が必要である。

(2) 本剤の投与後は、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、血糖検査等）を実施し、異常変動に留意すること。

特に高齢者及び腎機能障害患者では、血中濃度上昇により低血糖が、また、基礎心疾患のある患者では、心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

（解説）

抗不整脈薬は一般に長期にわたり使用される薬剤であり、重大な副作用の早期発見のために定期的に検査を行う必要がある。このため特に異常変動を起しやすい患者を記載して注意を喚起した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

(解説)

ペースメーカー植え込み患者に本剤を投与した場合、ペースング閾値上昇を来したとの報告があるため、注意を喚起した。

(4) 経口投与が可能となった後は、1 時間後を目安に速やかに経口投与に切り換えること。

(解説)

注射剤の適用範囲としては、急性心筋梗塞発症初期の重篤な心室性不整脈により死に至る危険性のある場合、上室性不整脈での発作停止を目的として使用する場合等、緊急を要する状況に限られるもので、不整脈が消失又は緊急を要する状態を脱した場合は、必要に応じて経口剤に切り換え、注射剤を必要以上に継続投与することは避けるべきである。

なお、心室期外収縮患者を対象にシベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg を静脈内投与し、その 1 時間後にシベンゾリンコハク酸塩 150mg を経口投与した時の血漿中濃度を検討した試験で、静注後 8 時間最小有効濃度とされる 250ng/mL 以上の濃度が維持されたことから<sup>33)</sup>、1 時間後を目安に経口投与に切り換えるよう記載した。

(5) 投与中に不整脈が消失した場合は、患者の状態を観察しながら投与を中止すること。

(解説)

抗不整脈薬は一般的に、血中濃度での有効域と安全域の幅の狭い薬剤であり、本来の薬理作用に基づく心抑制作用により重大な副作用が発生するおそれもあることから、注射剤の使用は必要最低限に止めるよう記載した。

(6) 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視、視調節障害等の症状があらわれることがあるので注意して投与すること。

(解説)

本剤の抗コリン作用に基づく副作用について記載し注意喚起した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

本剤は尿中に未変化体として平均 65.1%排泄される。また、肝において主に CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） モキシフロキサシン塩酸塩 （アベロックス） トレミフェンクエン酸塩 （フェアストン） フィンゴリモド塩酸塩 （イムセラ、ジレニア） エリグルスタット酒石酸塩 （サデルガ）	心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により相加的に作用が増強するおそれがある。

#### (2) 併用注意とその理由

##### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
$\beta$ -受容体遮断剤 プロプラノロール	本剤の作用が増強される可能性がある。	機序は明らかではないが、動物実験において本剤とこれらの薬剤との併用による作用増強の可能性が報告されている。
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 DPP-4 阻害剤 SGLT2 阻害剤 等	低血糖があらわれるおそれがある。	動物実験において、本剤高用量投与時にインスリン分泌亢進が認められるとの報告があり、これらの薬剤との併用により血糖降下作用が増強される可能性がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

総症例数 1,754 例中 94 例 (5.36%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はほてり 13 件 (0.74%)、血圧低下 9 件 (0.51%)、心室頻拍、ALT (GPT) 上昇各 7 件 (0.40%)、めまい、嘔気各 6 件 (0.34%)、QRS 幅延長、口渇、しびれ各 5 件 (0.29%) であった。

(再審査結果通知：2002 年 3 月)

#### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 催不整脈作用：心室細動 (0.1%未満)、心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む)、上室性不整脈 (各 0.1~5%未満) があらわれ、心停止に至る場合もあるので、心電図に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー：ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全：心不全、心原性ショック (各 0.1%未満) があらわれることがあるので、心機能に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、ドパミンの投与等適切な処置を行うこと。
- 4) 循環不全による肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害 (トランスアミナーゼ、LDH の急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満) があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝庇護療法など適切な処置を行うこと。なお、このような症例では、腎障害を伴うことがある。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器 <sup>注1)</sup>	QRS幅延長、QTc延長、脚ブロック、徐脈、血圧低下、動悸	PQ延長、房室ブロック	
代謝 <sup>注2)</sup>			低血糖
肝臓 <sup>注3)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		
血液	白血球減少、血小板減少		
泌尿器		尿閉、排尿困難等の排尿障害	
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇		
眼	霧視等の視調節障害		
消化器	口渇、悪心、腹痛		
精神神経系	頭痛、めまい、しびれ	発汗	
その他	ほてり、胸痛	下肢冷感、血管痛	

注1)心電図及び血圧に異常な変動が観察された場合には、投与を中止すること。

注2)低血糖症状（意識障害、錯乱等）が出現した場合には、投与を中止し、必要に応じブドウ糖を投与すること。

注3)観察を十分に行うこと。

### (4) 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の調査	使用成績調査 (1993年7月2日～ 1999年7月1日)	合計
調査施設数 <sup>注)</sup>	49	176	217
調査症例数	409	1,345	1,754
副作用等の発現症例数	48	46	94
副作用等の発現件数	60	59	119
副作用等の発現症例率 (%)	11.74	3.42	5.36

注)同一施設の異なる診療科で調査が行われた場合、施設数は診療科毎に集計した。

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	9 (2.20)	3 (0.22)	12 (0.68)
めまい	4 (0.98)	2 (0.15)	6 (0.34)
頭痛	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
頭部圧迫感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
頭部不快感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
しびれ(感)	4 (0.98)	1 (0.07)	5 (0.29)
<b>自律神経系障害</b>	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
発汗	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
<b>視覚障害</b>	1 (0.24)	1 (0.07)	2 (0.11)
霧視	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
複視	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
<b>精神障害</b>	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
浮遊感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
<b>消化管障害</b>	14 (3.42)	3 (0.22)	17 (0.97)
口渇	5 (1.22)	0 (0.00)	5 (0.29)
嘔気	4 (0.98)	2 (0.15)	6 (0.34)
悪心	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
腹痛	2 (0.49)	0 (0.00)	2 (0.11)
嘔吐	1 (0.24)	2 (0.15)	3 (0.17)
口内異常感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
口内熱感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	0 (0.00)	8 (0.59)	8 (0.46)
肝機能障害	0 (0.00)	2 (0.15)	2 (0.11)
AST(GOT)上昇	-	3 (0.22)	3 (0.17)
ALT(GPT)上昇	-	4 (0.30)	4 (0.23)
γ-GTP 上昇	-	1 (0.07)	1 (0.06)
<b>代謝・栄養障害</b>	-	1 (0.07)	1 (0.06)
LDH 上昇	-	1 (0.07)	1 (0.06)
<b>心・血管障害（一般）</b>	4 (0.98)	8 (0.59)	12 (0.68)
血圧低下	3 (0.73)	6 (0.45)	9 (0.51)
起立性低血圧	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
意識喪失 (心室頻拍→心室細動)	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
ショック(状態)	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
ST 上昇	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	9 (2.20)	22 (1.64)	31 (1.77)
完全右脚ブロック	2 (0.49)	0 (0.00)	2 (0.11)
動悸	2 (0.49)	0 (0.00)	2 (0.11)
torsades de pointes	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
心室性頻拍	0 (0.00)	7 (0.52)	7 (0.40)
心室性期外収縮	1 (0.24)	2 (0.15)	3 (0.17)
QRS 延長	1 (0.24)	4 (0.30)	5 (0.29)
QS 延長	0 (0.00)	4 (0.30)	4 (0.23)
上室性期外収縮	2 (0.49)	0 (0.00)	2 (0.11)
洞停止	0 (0.00)	3 (0.22)	3 (0.17)
PP 間隔延長	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
AV ブロック、第一度	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
心房粗動	0 (0.00)	2 (0.15)	2 (0.11)
<b>血管（心臓外）障害</b>	2 (0.49)	0 (0.00)	2 (0.11)
下肢冷感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
血管痛	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
<b>呼吸器系障害</b>	3 (0.73)	0 (0.00)	3 (0.17)
咽頭灼熱感	3 (0.73)	0 (0.00)	3 (0.17)
<b>白血球・網内系障害</b>	-	1 (0.07)	1 (0.06)
白血球減少(症)	-	1 (0.07)	1 (0.06)
<b>一般的全身障害</b>	14 (3.42)	4 (0.30)	18 (1.03)
ほてり	11 (2.69)	2 (0.15)	13 (0.74)
胸内熱感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
胸部不快感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
胸部圧迫感	1 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.06)
脱力(感)	0 (0.00)	1 (0.07)	1 (0.06)
気分不良	0 (0.00)	2 (0.15)	2 (0.11)



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度  
及び手術の有無等背景別の  
副作用発現頻度

要因	区分	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
性	男	825	27	3.27
	女	520	19	3.65
年齢	～54 歳	311	6	1.93
	55～64 歳	340	13	3.82
	65～74 歳	391	21	5.37
	75 歳～	303	6	1.98
入院・外来 <sup>注1)</sup>	入院	604	20	3.31
	外来	685	23	3.36
使用理由 <sup>注2)</sup>	心室性不整脈	71	1	1.41
	上室性不整脈	1,256	44	3.50
心機能分類 <sup>注3)</sup> (NYHA 分類)	0	537	15	2.79
	I	387	11	2.84
	II	288	15	5.21
	III	91	4	4.40
	IV	41	1	2.44
罹病期間 <sup>注4)</sup>	1 年未満	458	12	2.62
	1～3 年未満	104	8	7.69
	3～5 年未満	70	6	8.57
	5～10 年未満	82	3	3.66
	10 年以上	66	2	3.03
基礎疾患・ 合併症 <sup>注5)</sup>	なし	431	14	3.25
	あり	913	32	3.50
主な基礎疾患・ 合併症の種類	心疾患	459	17	3.70
	心不全	11	0	0.00
	心筋梗塞	118	7	5.93
	心筋症	65	3	4.62
	弁膜疾患	155	4	2.58
	狭心症	152	5	3.29
	心疾患以外の循環器疾患	421	12	2.85
	肝疾患	29	0	0.00
	腎疾患	14	1	7.14
糖尿病	40	1	2.50	
1 回投与量 <sup>注6)</sup>	0.1mL/kg 未満	664	26	3.92
	0.1mL/kg	94	3	3.19
	0.1mL/kg 超	194	7	3.61
総投与量 <sup>注7)</sup>	5mL 以下	1,174	38	3.24
	5mL 超～10mL 以下	160	8	5.00
	10mL 超	10	0	0.00
静注時間	2 分未満	10	1	10.00
	2～5 分	911	34	3.73
	5 分超	424	11	2.59

注1) 入院⇔外来の 56 例を除く。

注2) 上室性不整脈と心室性不整脈の合併例 17 例及びその他の 1 例を除く。

注3) 未記載 1 例を除く。

注4) 不明 564 例及び未記載 1 例を除く。

注5) 有無不明の 1 例を除く。

注6) 体重不明の 392 例及び 1 回投与量不明の 1 例を除く。

注7) 不明の 1 例を除く。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要 因	区 分	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	
併用薬 <sup>注8)</sup>	なし	631	18	2.85	
	あり	708	27	3.81	
併用された抗不 整脈薬の種類	抗不整脈薬	595	23	3.87	
	{ クラスⅠ抗不整脈薬	292	16	5.48	
	β遮断薬	65	3	4.62	
	{ クラスⅢ抗不整脈薬	4	0	0.00	
	カルシウム拮抗薬	166	8	4.82	
	ジギタリス剤	303	12	3.96	
アレルギー歴 <sup>注9)</sup>	なし	1,261	45	3.57	
	あり	17	0	0.00	
投与前 腎機能 <sup>注10)</sup>	正常	1,056	33	3.13	
	軽度異常	103	4	3.88	
	中等度以上異常	37	3	8.11	
投与前 肝機能 <sup>注11)</sup>	正常	986	30	3.04	
	軽度異常	177	8	4.52	
	中等度以上異常	33	2	6.06	
年齢別 1回投与量 <sup>注12)</sup>	～54歳	0.1mL/kg未満	178	4	2.25
		0.1mL/kg	11	1	9.09
		0.1mL/kg超	39	1	2.56
	55～64歳	0.1mL/kg未満	194	8	4.12
		0.1mL/kg	28	1	3.57
		0.1mL/kg超	29	1	3.45
	65～74歳	0.1mL/kg未満	192	11	5.73
		0.1mL/kg	32	1	3.13
		0.1mL/kg超	61	4	6.56
	75歳～	0.1mL/kg未満	100	3	3.00
		0.1mL/kg	23	0	0.00
		0.1mL/kg超	65	1	1.54
年齢別 総投与量 <sup>注13)</sup>	～54歳	5mL以下	263	5	1.90
		5mL超～10mL 以下	46	1	2.17
		10mL超	2	0	0.00
	55～64歳	5mL以下	298	10	3.36
		5mL超～10mL 以下	41	3	7.32
		10mL超	1	0	0.00
	65～74歳	5mL以下	337	18	5.34
		5mL超～10mL 以下	49	3	6.12
		10mL超	5	0	0.00
	75歳～	5mL以下	276	5	1.81
		5mL超～10mL 以下	24	1	4.17
		10mL超	2	0	0.00

注8) 有無不明の6例を除く。

注9) 不明の67例を除く。

注10) 不明の149例を除く。

注11) 不明の149例を除く。

注12) 1回投与量不明の393例を除く。

注13) 総投与量不明の1例を除く。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する  
注意及び試験法

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**重大な副作用**

ショック、アナフィラキシー：ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、必ず血圧及び心電図の連続監視を行い、少量（例えば、0.05mL/kg）を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。（「薬物動態」の項参照）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、ブロムフェノールブルー系試験紙法での尿蛋白検査では偽陽性を呈することがあるので、スルフォサリチル酸法を用いること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13. 過量投与

**症状：**主として心電図の変化、特に QRS 幅の著しい延長と心原性ショック等の心抑制症状の併発がみられる。また、腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は低血糖を起こしやすい。

**処置：**心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。

本剤は透析ではほとんど除去されないので、中毒時の治療法としては透析は有効ではない。

- ・ 過量投与の治療法としては、乳酸ナトリウムを必要に応じカリウムとともに持続注入する。
- ・ 心抑制症状に対しては必要に応じてドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の投与を行う。
- ・ ブロックがあればペースメーカーを装着する。また、薬剤で効果がみられない心電図異常に対してはペースメーカーを装着するか電気ショックを行うなど必要に応じた処置を行う。
- ・ 低血糖がみられている場合は、ブドウ糖の投与を行う。

### 14. 適用上の注意

(1) 調製時：ヘパリンと配合した場合、沈殿を生じるため配合しないこと。

(2) アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

シベンゾリンが生体位で示した有意な作用は、各種動物での血圧及び心拍数変化、麻酔イヌでの唾液分泌の軽度抑制及び空腸自動運動抑制並びにラットでの軽度の利尿、モルモットでの局所麻酔、マウスの出血時間の軽度延長、血漿グルコース値の低下及び無麻酔イヌでの嘔吐であった。摘出臓器の試験でも、摘出モルモット心房標本の収縮力及び心拍数抑制、摘出イヌ伏在動脈弛緩、各種 spasmogen 収縮に対する抑制、ウサギ摘出回腸自動運動抑制並びに摘出モルモット気管筋収縮及びラット横隔膜神経筋の収縮力増強等の作用がみられた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub> mg/kg)

動物種 性 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
静脈内	42	46	46	44
腹腔内	77	73	83	85
皮下	86	83	166	156
経口	188	180	458	359

急性中毒症状は、いずれの投与経路でも静穏、眼瞼下垂、呼吸粗大及び間代性痙攣などがみられた。<sup>34)</sup>

(2) 反復投与毒性試験

SD系ラットに13週間静脈内投与した試験において、最高投与量群 30mg/kg で死亡及び尿量の増加等がみられた。<sup>35)</sup>

イヌに13週間静脈内投与した試験において、3.2及び10mg/kg群で心電図上のP、QRS及びQT間隔等の軽度延長がみられた。<sup>36)</sup>

反復投与毒性試験の最大無作用量はラットで10mg/kg、イヌで1mg/kgと考えられた。<sup>35、36)</sup>

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験及び器官形成期投与試験では、3、10及び30mg/kgを、周産期及び授乳期投与試験では、3、10及び20mg/kgを、更にウサギの器官形成期投与試験では、1、3及び10mg/kgを静脈内投与した。これらの試験を通じて、それぞれの最高用量群で親動物の死亡及び呼吸異常などがみられ、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験及び器官形成期投与試験では母体の体重増加の抑制が、ラットの器官形成期投与試験では胎盤重量及び胎児体重の低下が認められた。しかし、妊娠の維持、分娩及び哺育並びに胎児の発生、F<sub>1</sub>動物の諸機能の発達及び繁殖能などに影響は認められず、また催奇形性もなかった。<sup>37)</sup>

### (4) その他の特殊毒性

局所刺激性：ウサギを用いて筋肉障害性を検討した結果、シベンゾリンの筋肉障害性はジソピラミドリン酸塩より強く、アジマリンと同程度かやや弱い程度であった。

抗原性<sup>38)</sup>：マウス、モルモットにおける液性抗体産生、モルモットにおける全身性アナフィラキシー反応、感作肺からのアナフィラキシー性ヒスタミン遊離、感作回腸を用いた Schultz-Dale 反応及び皮膚反応のいずれも陰性であり、即時型及び遅延型のアレルギーに対する抗原性を有していないものと考えられた。

遺伝毒性<sup>38)</sup>：細菌を用いた復帰変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれでも陰性であり、遺伝子突然変異及び染色体異常誘発性はなく、遺伝毒性を示さなかった。

がん原性：マウス及びラットに2年間経口投与した試験で、がん原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製剤：シベノール静注 70mg</p> <p>劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）</p> <p>有効成分：シベンゾリンコハク酸塩</p> <p>劇薬</p>
2. 有効期間又は使用期限	<p>使用期限：外箱に表示（製造後 5 年；安定性試験結果に基づく）</p> <p>（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）</p>
3. 貯法・保存条件	<p>室温保存</p>
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	<p>→「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照</p>
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>該当資料なし</p>
(3) 調剤時の留意点について	<p>該当しない</p>
5. 承認条件等	<p>該当しない</p>
6. 包装	<p>静注 70mg/5mL：10 管</p>
7. 容器の材質	<p>無色透明のガラスアンプル</p>
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：シベノール錠 50mg、100mg</p> <p>同 効 薬：ジソピラミドリン酸塩、プロパフェノン塩酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩</p>
9. 国際誕生年月日	<p>1983 年 10 月 21 日</p>
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	
11. 薬価基準収載年月日	

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
シベノール静注 70mg	2009 年 6 月 26 日	22100AMX01281	2009 年 9 月 25 日
(旧販売名) シベノール注射液	1993 年 7 月 2 日	20500AMZ00347	1993 年 8 月 27 日

（旧販売名）シベノール注射液経過措置期間満了日：2010 年 6 月 30 日

## X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2002年3月18日

「効能・効果」、「用法・用量」とともに現行どおり承認された。

14. 再審査期間

1993年7月2日～1999年7月1日（6年、終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
シベノール静注 70mg	102623802	2129405A1035	620262301

17. 保険給付上の注意

本剤を投与している頻脈性不整脈の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」が認められている。



## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 加藤和三,他: 臨床評価,19(4),p.439-459(1991)
- 2) 加藤和三,他: 臨床評価,19(4),p.461-476(1991)
- 3) 加藤和三,他: 臨床評価,19(4),p.477-490(1991)
- 4) 中島光好,他: 薬理と治療,16(8),p.3297-3309(1988)
- 5) 加藤貴雄,他: 臨床医薬,6(6),p.1179-1192(1990)
- 6) 加藤和三,他: 臨床医薬,7(10),p.2231-2245(1991)
- 7) 加藤貴雄,他: 臨床医薬,7(10),p.2247-2258(1991)
- 8) トーアエイヨー社内資料: イヌ不整脈モデル他・薬理作用 [TCIB0201]
- 9) トーアエイヨー社内資料: イヌ不整脈モデル・薬理作用 [TCIB0202]
- 10) Hashimoto,K.et al. : J.Cardiovasc.Pharmacol.,9(2),p.148-153(1987)
- 11) Millar,J.S.et al. : Br.J.Pharmacol.,75(3),p.469-478(1982)
- 12) Satoh,H.et al. : Jpn.J.Pharmacol.,44(2),p.113-119(1987)
- 13) Holck,M.et al. : Br.J.Pharmacol.,87(4),p.705-711(1986)
- 14) 大見広規,他: 日本薬理学雑誌,92(5),p.325-335(1988)
- 15) トーアエイヨー社内資料: 冠動脈狭窄イヌ・薬理作用 [TCIB0203]
- 16) 加藤貴雄,他: 臨床薬理,19(4),p.707-716(1988)
- 17) トーアエイヨー社内資料: イヌ・薬理作用(1) [TCIB0204]
- 18) トーアエイヨー社内資料: イヌ・薬理作用(2) [TCIB0205]
- 19) Rigaud,M.et al. : J.Pharmacol.,16(3),p.247-257(1985)
- 20) 新 博次,他: 呼吸と循環,36(10),p.1119-1124(1988)
- 21) 坂井 誠,他: 臨床薬理,24(2),p.397-406(1993)
- 22) Aronoff,G.et al. : J.Clin.Pharmacol.,31(1),p.38-44(1991)
- 23) Desoutter,P.et al. : Therapie,38(3),p.237-245(1983)
- 24) トーアエイヨー社内資料: ヒト、ラット他・血漿蛋白結合 [TCIB0206]
- 25) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄) [TCIB0208]
- 26) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬物動態 (乳汁中移行) [TCIB0209]
- 27) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬物動態 (分布) [TCIB0210]
- 28) Massarella,J.W.et al. : Drug Metab.Dispos.,14(1),p.59-64(1986)
- 29) Niwa,T.et al. : Drug Metab.Dispos.,28(9),p.1128-1134(2000)
- 30) Leinweber,F.-J.et al. : Xenobiotica,13(5),p.287-294(1983)
- 31) 清水 渉: 今日の循環器疾患治療指針 (医学書院) 第2版,p.231-234, 2001
- 32) Morganroth,J.et al. : Am.J.Cardiol.,93(11),p.1378-1383(2004)
- 33) 桜井正之,他: 新薬と臨床,42(9),p.1772-1777(1993)
- 34) 島津 宏,他: 基礎と臨床,22(14),p.4485-4517(1988)
- 35) 島津 宏,他: 基礎と臨床,25(11),p.3373-3384(1991)

## X I . 文 献

---

- 36) 加島正明,他：基礎と臨床,25(11),p.3385-3393(1991)
- 37) 島津 宏,他：基礎と臨床,25(11),p.3394-3410(1991)
- 38) 和田 浩,他：基礎と臨床,22(14),p.4541-4550(1988)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2019年7月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化

本剤と市販の注射剤を 1:1 で配合し、室温（21～25℃）、室内散光下で 24 時間後まで外観、pH 及び含量（シベンゾリン残存率（%））の変化について確認した。結果は以下のとおりであった。（1991 年 4 月～5 月実施）

区分	対象薬剤*1			配合後の外観*1、pH				含量*2 (%)
	製品名	発売元	pH	0hr	1hr	3hr	24hr	
不整脈用剤	アミサリン注	第一	4.87	5.44	5.39	5.34	5.21	99.8
	インデラル注射液 2mg	ICI ファーマ	3.02	5.33	5.33	5.31	5.32	100.5
血液代用剤	低分子デキストラン L 注	大塚	5.41	5.49	5.49	5.49	5.49	98.0
	ソルラクト D	テルモ	4.78	5.41	5.41	5.41	5.41	100.2
	ポタコール R	大塚	4.83	5.42	5.42	5.42	5.43	99.9
	ラクテック G	大塚	6.35	5.49	5.50	5.51	5.50	101.3
糖類剤	50%大塚糖液	大塚	4.33	5.46	5.48	5.50	5.48	101.3
血液凝固 阻止剤	ヘパリンナトリウム 10000 単位*3	ミドリ	6.38	白色の沈殿物を認める。 (5.53   5.54   5.53   5.51   100.8)				

製品名及び発売元は試験当時の名称を記載した。

\*1 対象薬剤の外観及び配合後の外観は、いずれも無色澄明の液であった。

\*2 配合後 24 時間のシベンゾリンコハク酸塩の残存率

\*3 ヘパリンナトリウム 10mL に対して、シベノール注射液 4mL 以上を配合した処方では配合直後に白濁を認めるため、シベノール注射液 3mL を配合した結果を（ ）内に示す。



製造販売

**トアエイヨー株式会社**

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地



astellas

販売

**アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

---

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-10-6